Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. W. Gerlach)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. A. Werthemann

Über tödliche Wirkung der Bienen- und Wespenstiche

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LOUIS HALPERIN

aus

New York
(U. S. A.)

STETTEN/BASEL 1936
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Prof. Dr. A. WERTHEMANN

Tag der Promotion: 11. März 1936

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Tod eines Menschen als Folge eines Bienen- oder Wespenstiches ist so selten, daß sehr viele Ärzte, auch nach einer langjährigen Praxis, einen solchen Fall nie angetroffen haben. Nach einer Statistik der Schweizerischen Unfallversicherungsgesellschaft sollen in den letzten 23 Jahren nur drei solcher Fälle bekannt geworden sein, und von diesen konnte bei zweien die Todesursache nicht mit Sicherheit festgestellt werden *(Buehler-Steiner)*. Auch nach einer Statistik der Winterthurer Unfallversicherungsgesellschaft, für die ich Herrn Dr.*Schnyder*, Küblis, zu Dank verpflichtet bin, sollen von 5000 Todesfällen nur drei auf Insektenstiche zurückzuführen sein, von welchen bei zweien die eigentliche Todesursache einer sekundären Sepsis zuzuschreiben ist, während allein beim dritten der Tod, nach einer mehrtägigen Erkrankung, infolge multipler Bienenstiche eingetreten ist.

Um die noch nicht genau bekannte pathologische Wirkung der Bienen- und Wespengifte auf Menschen besser verstehen zu können, ist es notwendig, daß man sich, sowohl mit der Zusammensetzung und den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Gifte, als auch mit dem Aufbau der Gift- und Stachelapparate dieser Insekten befaßt.

Struktur der Stachel- und Giftapparate.

Bei der Honigbiene (Apis mellifica) ist der Stachelapparat nur bei den Weibchen zu finden. Er befindet sich in den letzten Segmenten des Abdomens, liegt zwischen Rectum und Uterus und mündet zwischen den Öffnungen dieser beiden Organe nach außen. Der Stachel besteht aus drei Teilen, der Schienenrinne und zwei Stechborsten, die in komplizierter Beziehung zu einander stehen. Man hat sich das Ganze als eine Art Injektionsnadel vorzustellen. Diese Nadel ist durch einen sagitallen Schnitt in einen dorsalen und einen ventralen Halbzylinder gespalten. Die Schienenrinne

entspricht dem dorsalen Teil, und die beiden Borsten dem ventralen Teil. Die Borsten gleiten auf längsverlaufenden, an den lateralen Kanten der Schienenrinne sich befindenden Schienen. Die Anpassung der Borsten an die Schienen ist eine derartige, daß, obwohl die Borsten auf der Schiene hin und her gleiten können, sie unzertrennlich miteinander verbunden sind. Die beiden Borsten passen mit ihren medialen Seiten so zueinander, daß die Hohlröhre oder der Stachelkanal zwischen Schienenrinne und den Borsten geschlossen ist. Die Basis, d. h. das proximale Ende der Schienenrinne, die etwa ein Drittel der Stachellänge in Anspruch nimmt, ist bulbär aufgetrieben: der Bulbus. Das distale Ende ist spitz und mit Widerhaken versehen. In der Nähe seines distalen Endes verlaufen feine Kanälchen rechtwinklig zur Borstenlänge. Durch diese Kanälchen entleert sich das Sekret des Stachelkanals nach außen. Das im Bulbus gelegene proximale Ende geht über in ein senkrecht zur Borstenlänge stehendes Segel, das innerhalb dem Bulbus die Bewegungen der Borste mitmacht und durch seine treibende Wirkung das Sekret von der Blase zum Stachel befördert. Die beiden Borsten bewegen sich unabhängig von einander, und zwar alternierend. Die Länge des Stachels beträgt 2 bis 2 1/2 mm. Von der Stachelbasis entspringen die Chitinbogen, die, zusammen mit den Chitinplatten im Abdomen, den Stachelapparat befestigen und fixieren. Normalerweise ist der Stachel im Abdomen versteckt und tritt nur bei der Funktionsausübung hervor. Infolge seiner Widerhaken kann er sich nur mit Mühe und langsam aus dem gestochenen Gewebe entfernen. Versucht die Biene sich nach dem Stechen rasch zurückzuziehen, so werden der Stachel und oft auch die Giftblase aus dem Insektenkörper gerissen und bleiben in dem gestochenen Gewebe stecken.

Die Giftdrüse besteht aus zwei ungleich großen tubulären Drüsen, die eng aneinander gelagert sind. Die längere, infolge der Natur ihres Sekrets, Säuredrüse genannt, ist unitubulär bis an ihren proximal gelegenen Fundus, wo sie sich in zwei kurze Äste teilt. Die Drüse mündet in die Basis einer birnenförmigen Blase, aus deren schmalem Ende das hier gesammelte Sekret sich dann, mittels eines kurzen Kanals, in den Stachelkanal entleert. Die Wand der Drüse ist dick, nach außen durch eine Membrana propria, nach innen durch eine chitinöse Membrana intima begrenzt und durch ringförmige Verdickungen verstärkt. Zwischen beiden Membranen liegen die polygonalen Drüsenzellen. Jede Zelle

ist mit einem langen, feinen, chitinösen Ausführungskanälchen versehen, das die innere Membrana durchbohrt und in den Organkanal mündet. Die Giftblase ist ebenfalls, wie die Drüse selbst, nach innen und außen begrenzt, aber zwischen den Membranen befinden sich nur zerstreute Epithelien mit granuliertem Protoplasma und vakuolären abgeplatteten Kernen. Ist die Blase leer, zeigt die Intima-Wand zahlreiche Falten. Die Membrana externa ist dünn. Zahlreiche Venen verzweigen sich an ihrer Oberfläche. Unmittelbar darauf liegt eine muskuläre Schicht. Weder *Leydig*, noch *Carlet*, fanden sie, aber *Kraepelin* hat sie mit Bestimmtheit gesehen und beschrieben. Sie ist zwar sehr reduziert und spielt bei der Biene keine wesentliche Rolle, weil die Biene ihr Gift nicht durch die Kontraktion der Blase, sondern durch die Aktion der Borstensegel stachelwärts befördert.

Die kürzere, infolge ihres alkalischen Sekrets, Alkalidrüse benannte Drüse mündet unmittelbar unter (distal) der Mündung der Säuredrüse. Sie erreicht mit ihrem Fundus etwa die Mitte der Blase. Ihre Oberfläche ist nicht glatt, sondern weist eine Runzelung auf. Die Wandstruktur ist die gleiche, wie bei der Säuredrüse. Das Lumen des Zentralkanals ist hier aber weiter gehalten und dient der Drüse als Reservoir, da diese Drüse mit keinem Speicherungsorgan in Verbindung steht.

Außer diesen morphologisch und physiologisch besser bekannten Drüsen, sind noch zwei kleine, gepaarte Drüsen, die lateral an der Stachelbasis sitzen, von *Koschevnikov* beschrieben und als accessorische Giftdrüsen bezeichnet worden. Da aber die Ausführungsgänge nicht zu dem Stachel, sondern zu der Scheide führen, sind sie als Einfettungsdrüsen für die Scheide anzusehen.

Der Wespenapparat zeigt nur wenige Abweichungen von dem der Biene. Zuerst, entsprechend den Größen der beiden Insekten, ist der Apparat der Wespe größer. Der Stachel ist glatt und ohne Widerhaken. Die Form ist halbzylindrisch, die dorsale Fläche glatt und konvex, die ventrale plan und mit einer Hornschicht bedeckt. Die Stechborsten besitzen keine Segel, und dementsprechend ist der Stachel an einem proximalen Ende nicht bulbär aufgetrieben. Die Giftblase ist mit einer mächtigen Muskelschicht versehen, die die Giftbeförderung besorgt. Die Säuredrüse besteht in ihrer ganzen Länge aus zwei Tubuli.

Gewinnung des Giftes.

Die experimentell gebräuchlichen Methoden zur Gewinnung des Giftes haben wir *Langer* zu verdanken. Das reine Sekret gewann er, indem er die Biene in Filterpapier oder in das Lumen feiner Glaskapillaren stechen ließ. Eine andere Methode besteht im Eintauchen des zum Vorschein kommenden Stachels in Wasser. „Eine bessere Ausnutzung des Materials bot die Darstellung einer wässerigen Lösung des Giftes in der Art, daß ich dem Bienenkörper frisch entnommene, d. h. durch eine Pinzette herausgerissene Stacheln samt Giftblase in Wasser verrieb und die so erhaltene, leicht getrübte Flüssigkeit einmal oder wiederholt filtrierte." Zur Gewinnung großer Mengen Giftes werden die herausgerissenen Stacheln und Adnexe in 96 % igen Alkohol gebracht und so wird das Gift gefällt. Der Alkohol wird dann abfiltriert, die feste Substanz bei 40 ° C. getrocknet, zu Pulver verrieben und schließlich mit Wasser wiederholt extrahiert. Das Ergebnis ist eine klare gelbbräunliche Flüssigkeit, welche, je nach der Konzentration, die typische Reaktion hervorruft.

Physikalische Eigenschaften und chemische Reaktionen.

Brandt und *Ratzeburg* beschrieben das Bienengift als eine klare, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Flüssigkeit, die bitter schmeckt und beim Eintrocknen zäh und gummiartig wird. Sie stellten ferner eine Ähnlichkeit zu Viperngift fest. *Doenhoff* bezeichnete etwas später das Gift der Aculeaten als eine Lösung von Eiweiß in Ameisensäure. *Carlet* untersuchte das Sekret in den Drüsen und berichtete über zwei Bestandteile, einen stark sauren und einen schwach alkalischen. Nach ihm sollte jedes dieser Sekrete seine eigene Wirkung haben. Nur das Gemenge beider, das sauer reagierte, rief das typische Reaktionsbild des Bienenstiches hervor.

Die ersten wichtigen Untersuchungen von Bienengift hinsichtlich seiner Komposition und chemischen und physikalischen Wirkungen machte *Langer*. Er fand, daß der frische Gifttropfen klar ist, deutlich sauer reagiert, bitter schmeckt, beim Verdunsten fein aromatisch riecht und einen Rückstand hinterläßt, der an

Gummi arabicum erinnert. Das Gift ist leicht wasserlöslich und alkoholunlöslich. Es hat ein spezifisches Gewicht von 1,1313. Der Rückstand, der etwa 30 % der ursprünglichen Menge ausmacht, besitzt noch die Giftwirkung und ist wasserlöslich. Das durchschnittliche Gewicht eines in Kapillarröhrchen gesammelten Tropfens ist 0,2—0,3 mg. Diese Werte sind aber nur als annähernd richtig anzusehen. Ferner stellte *Langer* fest, daß, obwohl Ameisensäure im Gift vorhanden, sie an der Wirkung nicht beteiligt ist, da das Gift seine Wirksamkeit beim Entziehen der Ameisensäure nicht verliert. Bis zu dieser Zeit hat man immer angenommen, daß die Bienengiftwirkung von der Ameisensäure ausgehen würde. Der feine aromatische Geruch rührt von einem flüchtigen Körper im Sekret her. Dieser Körper hat ebensowenig, wie die Ameisensäure, mit der Giftwirkung zu tun. Das Gift ist bakterienfrei. *Langer* bewies es durch Verimpfung des Giftes auf verschiedene Nährböden. Es ist sehr hitzebeständig, sowohl in seiner gelösten Form, als im trockenen Zustand. Einfaches Kochen genügt nicht, um die Wirksamkeit zu zerstören. Eine ca. 2 % ige Lösung, in einem zugeschmolzenen Glasröhrchen enthalten, fängt, in kochendem Wasser, erst nach zwei Stunden an, an Wirksamkeit zu verlieren. Giftimbibiertes Filterpapier vermag nach halbstündiger bis zehntätiger Erhitzung auf 100° C. die Konjunktivalreaktion beim Kaninchen hervorzurufen. Kälte hat ebenfalls keinen Einfluß. Offenstehendes, der Lufteinwirkung ausgesetztes Gift verliert langsam, etwa nach vier Wochen, seine Wirksamkeit. Dagegen bleibt fest verschlossenes Gift auch nach sechs Monaten intakt. Viele Eiweißproben erwiesen, daß das Gift ein Eiweiß enthält, aber *Langer*, der sich auf die avide Neigung der wirksamen Substanz des Bienengiftes, an festen Substanzen zu haften, stützte, erklärte, daß auch das Eiweiß mit der Giftwirkung nichts zu tun habe. Durch Behandeln mit dem präcipitierenden Ammoniak und nachherige Auflösung des Präcipitats in schwach saurem Wasser gelang es ihm, eine eiweißfreie Giftlösung herzustellen.

Langer bezeichnete das Bienengift als eine nicht flüssige, eiweißfreie, organische Base, die in Säure löslich und in Alkohol unlöslich ist und durch Ammoniak präcipitiert wird.

Phisalix untersuchte das Bienengift auch eingehend. Er fand, daß Brom- (auch Chlor-)Wasser mit $NaHCO_3$ das Gift oxydiert und die wirksame Substanz zerstört. Es verliert dadurch auch seine hämolytische Fähigkeit. $KMnO_4$ reduziert es und zerstört

die wirksame Substanz. Konzentrierte HNO_3, wie auch Verdauungsfermente tun dasselbe. *Phisalix* zweifelte an der Schlußfolgerung *Langers*, daß die wirksame Substanz ein einfacher Körper sei. Als Resultat seiner Untersuchungen kam er zum Schlusse, daß es sich um ein Albuminoid mit drei verschiedenen, aktiven Prinzipien handelt: 1. eine phlogogene Substanz, 2. eine konvulsive Substanz, 3. eine betäubende Substanz. Mit Einwirkung von Luft, Wärme und Filter konnte er sie einzeln vom Gift entfernen. Die phlogogene Substanz, welche sich oft nur beim Menschen manifestiert, wird beim Erhitzen auf 100° C. während 15 Minuten zerstört und ist mit der Berkefeldkerze nicht filtrierbar. Die konvulsive Substanz wird beim Erhitzen auf 100° C. während 30 Minuten zerstört und läßt sich ebenfalls nicht filtrieren. Die betäubende Substanz widersteht dem Erhitzen und der Oxydation am besten und ist filtrierbar.

*Phisalix*ens Ergebnisse der Hitzeeinwirkung auf das Gift widersprechen denjenigen von *Langer*. Dies ist dadurch zu erklären, daß *Langer* mit einem viel feineren Maßstab, als *Phisalix*, nämlich der Konjunktivalreaktion, arbeitete. Was bei der parenteralen Injektion am Vogel oder Hund unwirksam ist, wird noch immer eine Konjunktivalreaktion beim Kaninchen erzeugen.

Phisalix isolierte die Säuredrüse und untersuchte das Sekret. Er fand als Bestandteile die phlogogene und die betäubende Substanz. Ob der dritte Faktor in der Alkalidrüse oder durch die Reaktion der Sekrete beider Drüsen erzeugt wird, konnte er nicht entscheiden. *Roch* dagegen glaubt, daß die Alkalidrüse nur der Einfettung dient.

Morgenroth und *Carpi* extrahierten aus dem Bienengift ein Prolecithid, welches mit Lecithin ein Toxolecithid bildet, das stark hämolytisch wirkt.

Flury spaltete das Bienengift mit Verdauungsfermenten und fand, daß ein beträchtlicher Teil lipoider Natur war. Weitere hydrolytische Aufspaltung mit HCl ergab: 1. ein N-haltiges, ringförmig gebautes Derivat der Indolreihe, das als Tryptophan isoliert wurde, 2. Cholin, 3. Glycerin, 4. Phosphorsäure, 5. Palmitinsäure, 6. eine ungesättigte, höhermolekulare, nicht kristallisierende Fettsäure, 7. eine niedrige, flüchtige Fettsäure, vermutlich Buttersäure, 8. einen N-freien Anteil. Dieser ist der pharmakologisch wirksame Bestandteil des Giftes. Er ist je nach der Isolierungs-

methode als neutrale, in Wasser schwer lösliche Verbindung oder als in Wasser leicht lösliche Säure dargestellt. Die neutrale Verbindung, vermutlich ein zyklisches Säureanhydrid, wirkt entzündungserregend und in öliger Lösung blasenziehend. Die Säure bewirkt Hämolyse und weist die allgemeinen Eigenschaften der Saponine auf. *Flury* glaubt, daß die wirksame Substanz des Bienengiftes, die im natürlichen Sekret eine komplexe Verbindung mit Lecithin und einem basischen Anteil bildet, ein Übergang zwischen den eiweißfreien Sapotoxinen tierischer Herkunft, wie die Schlangengifte, einerseits und der Cantharidingruppe andererseits sei.

Ergebnisse der Tierexperimente mit dem Gift.

Beim Tiere, in experimentellen, wie beim Menschen, in klinischen Fällen, kann sich die Giftwirkung als lokale oder allgemeine Reaktion oder beide zusammen äußern. In seinen Versuchen über die Giftwirksamkeit hat *Langer* die Kaninchenkonjunktiva viel benützt. Er fand sie einen fein reagierenden Meßapparat. Ein Tropfen einer 0,1 % igen wässerigen Lösung (welche ca. 0,04 mg reines Gift enthält), genügt, um die typische Reaktion (reichlicher Lidschlag, Lidschluß, Abwischbewegungen, Tränenfluß, Hyperämie, Chemosis) hervorzurufen.

Die unversehrte Haut gibt keine Reaktion nach Betupfen mit einer 2 % igen Lösung. Ist aber die Haut verletzt, oder wird das Gift intracutan appliziert, so bekommt man das reaktive Bild des Bienenstiches. Das Gewebe antwortet mit einer Quaddelbildung, in deren Zentrum die Stichstelle als kleines, miliares Knötchen zu erkennen ist und schmerzt. Das Knötchen überdauert die andern Symptome. Das mikroskopische Bild zeigt an der Stichstelle eine miliare Nekrose, von sehr dichtem Leukocytenwall umgeben. Das umgebende Gewebe ist ödematös, hyperämisch und mit Rundzellen infiltriert. Das Betupfen der Schleimhäute ergibt ein ähnliches Bild.

Eine 1 % ige Lösung subcutan verursacht Schmerz. Erst nach 2 Stunden, also nach Resorption, wird die durch die Injektion abgehobene Hautpartie blaß, während in der ödematösen Umgebung größere Suffusionen und Hyperämie auftreten. Nach einigen Tagen

verliert die Umgebung diese Charakteristika, aber die anämische Stelle wird derb und bildet sich zu einem trockenen, lederartigen, auf der Unterlage fest aufsitzenden Schorf um, der erst nach Wochen abgestoßen wird (*Arthus*-Phänomen). Ferner zeigen sich beim Tiere, infolge der intra- und subcutanen Injektionen, eine Gemütsdepression, Appetitverlust, Durst und Eiweiß im Harn.

Die intravenöse Injektion verursacht hämorrhagische Prozesse und nach *Langer* steht die Hämorrhagie in einem bestimmten Verhältnis zu der Giftmenge und Krankheitsdauer. „Das Vergiftungsbild und der Sektionsbefund", schreibt er, „erinnern auffällig an die Wirkung mancher Schlangengifte". Besonders die nekrotisierende Wirkung kleiner Mengen und die Blutkörperchen angreifende Wirkung der größeren Mengen stellen das Bienengift nahe neben dasjenige der Vipern und Crotaliden.

Phisalix fand, daß die Bienengiftwirkung bei anderen Insekten eine lähmende war. Beim Frosch entstand Lähmung mit Atmungsschwäche und Dyspnoe. Beim Sperling beobachtete er eine langsam fortschreitende Lähmung, zu der eine Atmungsverlangsamung und Dyspnoe traten. Vor der Erlahmung waren die Muskulatur der Augen, der Flügel und des Kopfes kleinen klonischen Zuckungen unterworfen. Beim Sterben waren die Vögel vollkommen schlaff. Die motorischen Nerven waren nicht befallen; sie ließen sich elektrisch und durch Strychnin reizen. Beim Sperling trat der Tod infolge Asphyxie ein. Das Blut war schwarz und zeigte keine Hämolyse oder Gerinnungsanomalien. Die injizierten Pektoralmuskeln waren gelblich.

Die weiße Maus ergab auch das Bild der fortschreitenden Paralyse und Atmungsstörung. Meerschweinchen zeigten erhebliche Resistenz. Ein junges, erst vor einigen Tagen geborenes Tier von 70—80 g ging erst ein, nachdem ihm eine Dosis von 2 mg intraperitoneal eingegeben wurde. Der Tod erfolgte nach 2 Stunden. Die Sektion ergab starke Peritonealentzündung, sowie Stauung des Dünndarms, der Leber und der Nebennieren.

Nach Verabreichung von 2,25 mg beim Hund beobachtete *Langer* eine initiale Hypotonie, die sich bald in eine Hypertonie verwandelte. Ferner nahm er klonische Zuckungen, Trismus, Episthotonus und Nystagmus wahr. Der Tod trat infolge Atemlähmung ein. Die Sektion ergab Hyperämie der Leber, Nieren, Meningen und hämorrhagische Suffusionen der serösen Gewebe des Darmes,

Pankreas und der Lymphdrüsen. Das Blut war zum Teil hämolysiert. Der Versuch beim Kaninchen ergab dieselben Symptome und den gleichen Sektionsbefund, aber keine Hämorrhagien.

Phisalix fand, daß die Bienen, die er zum Zwecke seiner Untersuchungen gefangen hielt und mit Zuckersirup fütterte, ein weniger wirksames Gift als die im Freien lebenden Insekten erzeugten, und daß sie auch weniger tief stachen.

Arthus beobachtete die Wirkung intravenöser Injektionen von Bienengift beim Kaninchen, und an den Symptomen der Hypotonie, Dyspnoe, verminderten Blutgerinnung, Zunahme der Darmperistaltik erkannte er die Ähnlichkeit dieser Wirkung mit derjenigen bei Anaphylaxie oder Proteinintoxikation.

Murakami untersuchte den Einfluß des Bienengiftes auf den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel. Nach subcutaner Injektion beim Kaninchen war die gesamte N-Ausscheidung im Harn, und die Harnmenge selbst, gesteigert. Im Blut stiegen Rest-N und Harnstoff-N prozentual und in absoluter Menge an. Er schloß daraus, daß die Bienengiftinjektion eine Intoxikation und Eiweiß-Stoffwechselstörung verursachte. Ferner beobachtete er eine Hyperglykämie und Glykosurie. Der Glykogengehalt der Muskeln war herabgesetzt. Als Ursache stellte er eine Glykogenmobilisation in Muskel und Leber fest. Die Kohlehydratstoffwechselstörung wurde also durch Intoxikation der Organe und Gewebe hervorgerufen, weil Bienengift ein Protoplasmagift ist. Im Blut ergaben sich folgende Veränderungen: 1. Herabgesetzter Cholesterinblutspiegel, 2. Erythropenie infolge Hämolyse, 3. Leukopenie infolge Plasmolyse.

Das Bienengift wirkt toxisch auf einen sehr großen Teil des Tierreiches: Insekten, die Bienen inbegriffen, Frösche, Sperlinge, Infusorien, Regenwürmer, Molusken, Fische und Säugetiere. Die verschiedenen Tierarten reagieren immerhin verschieden auf das Gift. Auch Tiere derselben Spezies weisen individuelle Reaktionsunterschiede auf *(Arthus* und *Phisalix)*. In einem Fall z. B. genügte ein Stich, um eine Maus nach 36 Stunden zu töten, in einem anderen dagegen ertrug eine Maus deren zwei ohne jegliche sichtbare Schädigung. *Phisalix* hat die minimale letale Dosis für Hund, Sperling, Meerschweinchen, weiße Maus und Frosch bestimmt: Hund 6 mg/Kilo, Sperling 13,3 mg/Kilo, Meerschweinchen 25 mg/Kilo, weiße Maus 25 mg/Kilo, Frosch 50 mg/Kilo. Diese

Minimaldosen haben nur einen relativen Wert, da, wie *Phisalix* berichtet, und was später auch von *Lacaillade* bestätigt wurde, die Wirksamkeit des Giftes individuell bei den Bienen schwankt, genau so, wie sein Effekt auf die individuellen Versuchstiere. Im Einklang mit der Mitteilung, daß auch die Bienen gegen das Gift empfindlich sind, steht der Bericht *Langers*, daß er in keinem Organ, außer den Giftdrüsen, eine ähnlich wirkende, giftige Substanz gefunden hat. Das Gift ist ein spezifisches Sekret der Giftdrüsen, gegen das sich der Körper durch chitinöse Zwischenwände schützt.

Essex, Markowitz und *Mann* berichteten über die Wirkung einer Bienengift-Perfusion auf verschiedene Kaninchenorgane. Der Uterus und die Bronchien kontrahierten kräftig, das Herz dagegen zeigte Kontraktionsabschwächung.

Benson und *Semenov* bestätigten die Uterus kontrahierende Wirkung des Giftes, dieses Mal bei Meerschweinchen.

Peabody beobachtete einen Fall von multiplen Bienenstichen mit tödlichem Ausgang bei einem jungen Pferd. Nach einer halben Stunde entwickelten sich Fieber, Polypnoe und Pulsbeschleunigung, nach zwei Stunden Dyspnoe, abnehmende Temperatur und Lähmung der Glieder, häufiges Entleeren des Darmes und der Blase, Tod nach $7\,^1/_2$ Stunden. Nachträglich hat *Peabody* ein zweites Pferd von Bienen stechen lassen. Das gleiche Krankheitsbild entwickelte sich, aber das Tier blieb am Leben.

Flury ist es gelungen, Kaninchen zu immunisieren, konnte aber kein Schutzserum gewinnen. Dagegen versuchte *Dold* vergebens, eine lokale Immunität der Kaninchenkonjunktiva zu erzeugen.

Wie oben erwähnt wurde, sah *Arthus* in der Bienenstichwirkung eine Ähnlichkeit zur Anaphylaxie. Er stellte Versuche an und konnte später berichten, daß er mit Bienengift einen anaphylaktischen Shock ausgelöst hatte.

Phisalix war einer der wenigen, die Wespengift untersuchten. Soviel man weiß, ist die Komposition des Wespengiftes demjenigen des Bienengiftes äußerst ähnlich. Auf jeden Fall kommen sich die Wirkungen beider ziemlich gleich. Bedenkt man nun, daß die Struktur des Stachel- und Giftapparates ebenfalls fast identisch ist, so ist die Annahme einer ähnlichen Zusammensetzung des

Sekretes nicht von der Hand zu weisen. Das Wespengift wirkt auf Insekten, wie das Bienengift. Bei Vögeln verhält es sich ähnlich. Im allgemeinen ist die erzeugte Reaktion etwas stärker als beim Bienengift, aber dies ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die injizierte Giftmenge größer ist, daß, dank der Blasenmuskulatur, das Gift mit größerer Wucht in die Gewebe gespritzt wird, und daß schließlich jede Wespe mehrmals stechen kann, dank ihrem glatten, leicht zurückziehbaren Stachel. Gegen die Identität beider Gifte spricht der Befund *K. S. Thompsons*, daß Bienengiftimmunität gegen Wespengift nicht schützt.

Wirkungen der Gifte beim Menschen.

Die häufigsten Lokalisationen der Stiche beim Menschen sind an den Extremitäten, Kopf und Hals. Wird ein Mensch, den wir als einen normal reagierenden bezeichnen wollen, von einer Wespe oder Biene an den Extremitäten gestochen, so entsteht eine lokale Reaktion; er empfindet sofort brennenden Schmerz; bald bildet sich auf der Haut ein kleines anämisches Feld um die Stichstelle herum und um dieses Feld wiederum ein größerer, umschriebener, hyperämischer Hof. Das Ganze ist ödematös, geschwollen und gerötet. Wird der Mensch am Kopf oder Hals gestochen, dann tritt eine stärkere Reaktion auf. Bei Stichen am Hals wird oft die Halsseite und der gleichseitige untere Gesichtsteil in der beschriebenen Weise befallen. Sehr oft tritt noch eine ödematöse Schwellung im Racheneingang dazu, die Erstickung hervorrufen kann. Als Ursache hierfür sind wahrscheinlich die reichlichen Blut- und Lymphbahnen in dieser Gegend anzusehen. Erfolgt der Stich im Gesicht, so verbreitet sich die Reaktion über die ganze betroffene Gesichtshälfte und greift oft auch auf die andere Gesichtsseite über. Die Schleimhäute von Nase und Auge sind ebenfalls gereizt und antworten mit katarrhalischen Entzündungen. Ab und zu kann durch Trinken oder Obstessen auch eine Biene oder Wespe, die sich in der Flüssigkeit oder Frucht befinden, in den Racheneingang oder den Mund gelangen und dort stechen. Solche Stiche sind sehr gefährlich wegen des sich rasch entwickelnden Glottis- und Pharynxödems, das zur Erstickung führen kann. Gewöhnlich aber geht die Schwellung nach einigen Stunden zurück, und nach einigen Tagen sind alle Symptome verschwunden.

Bei einer kleinen Prozentzahl aller Fälle, nach *F. Thompson* 2 %, tritt eine von allgemeinen Symptomen begleitete heftigere Reaktion auf. Sie wird am häufigsten bei Fällen beobachtet, wo es sich um zahreiche Stiche handelt, besonders bei Kindern oder Menschen im höheren Alter. Sie kommt auch, aber seltener, bei Menschen im mittleren Alter vor, die kerngesund sind und nur wenige oder einen einzelnen Stich erlitten haben. In solchen Fällen entsteht keineswegs ein einheitliches Krankheitsbild. In einem Falle herrscht die lokale Reaktion vor; sie ist stärker, weiter ausgedehnt und länger andauernd, aber von der allgemeinen Reaktion sieht man wenig: ein urticarielles Exanthem, mehr oder weniger über den ganzen Körper verbreitet, oder nur ein Pruritus. In einem anderen Falle ist die lokale Reaktion normal in Stärke, Ausdehnung und Dauer, oder überhaupt ganz minimal, oder sogar fehlend, dagegen äußert sich die allgemeine Reaktion in beängstigender Weise. Bei der allgemeinen Reaktion entwickelt sich sofort oder in wenigen Minuten nach dem Stiche, selten nach mehr als 20 Minuten, Dyspnoe, Beklemmungsgefühl, Krankheitsgefühl, Kompressionsgefühl in Brust, Hals und Epigastrium, Hitzegefühl im Kopfe, Schwindel, Ohnmacht und Koma; ferner Nausea, Brechreiz, Emesis, Schwächegefühl, sowie Stuhldrang und -entleerung. Das Herz schlägt gewöhnlich schneller, der Puls ist kaum fühlbar, ein kalter Schweiß bricht am ganzen Körper aus. Die Extremitäten sind kalt, das Gesicht ist blaß oder cyanotisch. Über den ganzen Körper oder große Teile desselben breitet sich eine stark juckende Urticaria aus. In vielen Fällen treten tonische oder klonische Zuckungen einzelner Muskeln auf, seltener Tremor, Rigor, Schmerzen in den Beinen und anderen Organen, und Paräthesien. In ganz seltenen Fällen machen sich Amblyopie, Amaurose oder Gehörabnahme bemerkbar. Etwas öfter dagegen sind Sprachschwierigkeiten oder überhaupt Aphonie zu verzeichnen, ferner Husten und Stridor. Seltener wiederum werden Symptome, wie Trismus, Episthotonus, Harndrang und Protrusio bulbi beobachtet.

Das schwere Krankheitsbild, das vorwiegend von Dyspnoe, Kollaps, Erbrechen, Stuhldrang und -entleerung, Ohnmacht und sogar Koma, beherrscht ist, führt entweder sehr rasch, d. h. innert einer Stunde, zum Tode, unter Anzeichen von Atemlähmung, Kollaps und Koma, oder nach einigen Stunden fängt ein allmähliches Abklingen der Symptome an. Am längsten bleiben die Urticaria und Oedeme, aber auch sie sind in der überwiegenden Mehrzahl

der Fälle nach 24 Stunden verschwunden. Oft treten Kopfweh und Mattigkeit am nächsten Tag oder in den darauffolgenden Tagen auf. Der Ausgang, wenn der Tod nicht eintritt, ist in fast allen Fällen eine restitutio ad integrum. In einzelnen Fällen ist das Auftreten von Komplikationen beobachtet worden. Diese waren Herzflimmern, Hemiplegie und Aphasie, menièriforme Symptomen-Komplexe, Delirien, zentrale Hämorrhagie und Hypothymie. Diese beruhen wahrscheinlich auf vorhandenen Dispositionen. In anderen Fällen wurde, besonders bei Wespenstichen, über Septicaemie, Furunkulose, exfoliative Dermatitis berichtet. Diese sind wahrscheinlich auf sekundäre Infektionen zurückzuführen.

In wenigen Fällen liegen Berichte über ausgeführte Sektionen vor. Ihre Ergebnisse sind denjenigen bei Tierversuchen ähnlich. *Wegelin* berichtet über einen Fall: Ein 40 jähriger kräftiger Mann wurde in die rechte Seite des Halses von einer Biene gestochen. Sofort traten Beklemmungsgefühle, Atemnot und Körperschwäche auf. Das Gesicht wurde ganz blau; nach 20 Minuten exitus, bei Zunahme der angegebenen Symptome. Der gerufene Arzt sah ihn erst nach dem Tode. Er beobachtete hervorstechende Augen, starke Marmorierung und zahlreiche rote Flecken der Haut. Die Sektion ergab Oedem des Rachenringes, Lungenoedem, Hyperäemie der Halsorgane, Milz, Leber, Nieren und des Gehirns, sowie Hydrocele testis. Die Stichstelle war nicht deutlich geschwollen, die Unterhaut war leicht oedematös. Das mikroskopische Bild der Stichstelle war genau dasselbe, wie beim Kaninchenversuch von *Langer:* Circumscripte Nekrose, von dichtem Leukocytenwall umgeben, das umliegende Gewebe oedematös, hyperämisch und von Rundzellen infiltriert.

Über einen zweiten Fall teilt *Wegelin* folgendes mit: ein 36 jähriger Schmied wurde von einem Bienenschwarm überfallen und mehrmals in den Arm gestochen; nach kurzer Zeit Kopfweh, Cyanose, Kollaps. Er starb bald nach Ankunft des Arztes. Die Sektion ergab eine beidseitige Herzdilatation, Hyperplasie des Schlundringes und Hydrocele testis.

Der Fall, der die vorliegende Arbeit veranlaßte, betrifft den 40 jährigen K. L., der am 30. 8. 1933 von einer Wespe in den Hals, links außen, gestochen wurde. Er klagte sofort über heftigen Schmerz, setzte sich aber noch zum Nachtessen hin. Nach etwa

5 Minuten bekam er plötzlich Schwindel und wurde blau im Gesicht; es trat ihm Schaum vor den Mund, er wurde bewußtlos und fiel zu Boden. Etwa 10 Minuten nach dem Stich traten Konvulsionen auf. Der herbeigerufene Arzt, Dr. *Loeliger*, fand den Mann bewußtlos und röchelnd. Der Puls war nicht fühlbar, das Herz schlug stark verlangsamt, ca. 35 Schläge in der Minute, und war sehr schwach. Am Hals konstatierte der Arzt nur einen kleinen Blutfleck. Trotz Injektionen von 2 Coraminampullen und einer Pituglandolampulle trat der Tod 20 Minuten nach dem Stich ein. Künstliche Atmung wurde ausgeführt, jedoch ohne Erfolg. Dr. *Loeliger* stellte die Diagnose auf reflektorische, shockartige Giftwirkung im Anschlusse an einen Wespenstich. Der Mann war früher nie ernstlich krank gewesen. Die Sektion wurde von Herrn Prof. *Werthemann* ausgeführt. Trotz genauester makroskopischer Untersuchung und histologischer Serienuntersuchungen konnte die Einstichstelle nicht festgestellt werden. Die Sektion ergab eine akute oedematöse Schwellung der Schleimhaut im Bereiche des Kehlkopfeinganges, Hyperämie und teilweises Oedem der Lunge. zahlreiche Blutungen im Bereiche der Magen-, Duodenal- und Luftröhrenschleimhaut, sowie der Leberkapsel. Das Blut war flüssig. Sowohl die makroskopischen, als auch die mikroskopischen Untersuchungen ergaben, mit Ausnahme einer Totalverwachsung der linken Lunge und Verwachsungen im Bereiche des Wurmfortsatzes, vollkommen normale Befunde. Obwohl die Einstichstelle nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte, wurde ein Hautstück in der angegebenen Einstichgegend excidiert und durch histologische Serienschnitte untersucht, jedoch ohne Erfolg.

An dieser Stelle möchte ich über einige bis jetzt nicht publizierte Fälle berichten. Dr. *Schnyder*, Küblis (Graubünden), war so freundlich, mir die Veröffentlichung eines von ihm beobachteten Falles zu überlassen: Es handelt sich um das 8 jährige Mädchen C. J., das von einer Biene in die Beugefalte des rechten Zeigefingerendgelenkes gestochen wurde. Das Kind stürzte sofort ins Haus, klagte über heftigen Schmerz und wurde rasch cyanotisch. Es traten Dyspnoe und dann Bewußtlosigkeit auf. Nach etwa 20 bis 30 Minuten trat der Tod unter Symptomen von schwerer Dyspnoe und Bewußtlosigkeit ein. Dr. *Schnyder* sah nur die Leiche. Er konstatierte starke Anschwellung der Unterlippe. Die Umgebung der Stichstelle, die ohne weiteres feststellbar war, zeigte keinerlei entzündliche oder sonstige Veränderungen. Die Leiche

war leicht livid, vor dem Munde war reichlich Schaum, der andeutungsweise hämorrhagisch verfärbt war. Bei Thoraxkompression kam mehr Schaum zum Vorschein. Am nächsten Tage beobachtete Dr. *Schnyder* sehr ausgedehnte Livores an beiden Armen und auch in beschränktem Maße an den Oberschenkeln und am Rücken. Da die Leiche sofort nach dem exitus angekleidet und auf den Rücken gelegt wurde, konnte es sich hier nicht um Totenflecke handeln. Dr. *Schnyder* nahm an, der Tod sei infolge von Lungenoedem eingetreten. Die Sektion wurde von den Eltern verweigert.

Ferner überließ mir Herr Prof. *Helly*, St. Gallen, in freundlicher Weise die Publikation zweier von ihm sezierter Fälle: Der eine Fall betraf einen 46 jährigen Mann, welcher am 7. 7. 1930 bei der Arbeit im Wald von einer Biene am rechten Oberarm gestochen wurde und binnen kurzer Zeit starb. Die Sektion ergab, bei sonst gutem Allgemeinzustand, starke Lungenblähung, Hyperämie in Herz, Lungen, Leber, Nieren und Nebennieren, und besonders in Milz, Speisen- und Verdauungsvölle in Magen und Dünndarm, ferner eine erhebliche Struma und eine Herzhypertrophie, letztere wohl als Folge der Struma und vielleicht auch von Schwerarbeitsleistung. Die mikroskopische Untersuchung von 2 über der Mitte des rechten Bizeps gelegenen, $1\,^1/_2$ cm von einander entfernten rötlichen Punkten ergab an einer der beiden Stellen eine kleine Blutung im Korium, unmittelbar neben prall mit Blut gefüllten Kapillaren, also jedenfalls die Stichstelle.

Der andere Fall betraf einen 52 jährigen Mann, welcher von einer Biene, angeblich Wespe, am 12. 10. 1933 am Gesicht oder Hals gestochen worden sei, wofür sich eine andere Spur nicht auffinden ließ; lediglich an der Unterseite des rechten Unterkieferrandes, etwa in Zungenbeinhöhe, war eine halblinsengroße, rötliche Stelle, die mikroskopisch nur eine stärkere Blutfüllung der Kapillaren erkennen ließ. Auch in diesem Falle war der Tod rasch eingetreten, und es fand sich wieder eine Lungenblähung, aber auch ein akutes Lungenoedem, blutreiche Milz und im Dünndarm reichlicher Verdauungsbrei, bei gutem Allgemeinzustand, geringer Atherosklerose mit leichter Herzhypertrophie. Beide Männer sollen schon früher einmal nach Bienenstichen von bedrohlichen Symptomen erfaßt worden sein, und Prof. *Helly* glaubt, daß sonach der Tod infolge akuter Herzlähmung bei gegen Bienengift überempfindlichen Individuen erfolgt sei.

Herrn Prof. *Gerlach* verdanke ich die Ermittlung dreier nicht publizierter Fälle: Der erste Fall betrifft den 40 jährigen Dr. O., der am 10. 9. 1925 von einer Wespe in den Handrücken gestochen wurde. Befund: Bewußtlos, schwerste Dyspnoe, Gesicht blau-rot, Puls klein und weich, fast nicht fühlbar. Am nächsten Tag war der Patient noch abgeschlagen, sonst völlig erholt. Der zweite Fall betrifft den 70 jährigen J. S., welchen am 28. 6. 1930 eine Wespe neben dem rechten Auge stach. Befund: Bewußtlos, flache Atmung, Puls klein, kalter Schweiß, Extremitäten kalt. Am darauffolgenden Tag war der Patient völlig erholt. Der dritte Fall betrifft den 22 jährigen F. W., der am 26. 8. 1933 von einer Wespe über dem linken Auge gestochen wurde. Befund: Dösig, Gesicht blaß, kalte Haut, kalter Schweiß, Puls fast nicht zu fühlen; am nächsten Tag völlig erholt. Am 11. 9. 1933 erlitt derselbe Patient 7 Wespenstiche. Er wurde sofort ins Krankenhaus übergeführt. Die Symptome waren dieses Mal nicht so schwer; trotzdem erholte er sich langsamer. Es blieben vasomotorische Störungen und Pulsbeschleunigung, so daß er erst am 12. 10. 1933 aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte.

Da in unserem Falle die Einstichstelle nicht mit Sicherheit gefunden werden konnte, und da der „Verletzte" schon nach 12 Minuten bewußtlos wurde, stellte Prof. *Werthemann* Tierversuche an, um feststellen zu können, wie sich eine Insektenstichstelle in den ersten Minuten nach erfolgtem Stiche verhält. Er ließ verschiedene Meerschweinchen an rasierten Stellen der Haut durch Wespen stechen. Dann excidierte er nach 12 Minuten diese Hautpartien und untersuchte sie histologisch. In einer anderen Reihe von Experimenten schnitt er im Moment des Stiches den Stachel vom Wespenkörper ab, so daß der Stachel in der Haut stecken blieb. Nach 2 bis 3 Minuten trat eine ganz leichte ödematöse Schwellung von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße auf, die in einem Falle bis zur Excision bestehen blieb, im anderen sich aber bald zurückbildete, so daß die gestochene Stelle von der ungestochenen Umgebung schon nach 20 Minuten nicht mehr zu unterscheiden war. Der mikroskopische Befund war auffallend geringfügig; eine kaum merkliche Oedembildung in der Subcutis, eine geringgradige Erweiterung und Bluterfüllung einzelner Gefäße. Die Umgebung des Stachels zeigte keine besonderen Veränderungen, keinerlei Nekrose. In einer weiteren Reihe von Versuchen ließ Prof. *Werthemann* die Wespen in die frei präparierte

Halsvene von Meerschweinchen stechen. Die Tiere reagierten sofort mit krampfartigen Zuckungen des ganzen Körpers. Etwa nach 10 Minuten, je nach dem Tier, aber bei allen binnen einer Stunde, wurden die Zuckungen langsamer, und schließlich verschwanden sie ganz. Bei Wiederholung des Versuches nach 8 Tagen zeigten die Tiere keine erhöhte Empfindlichkeit. Sie erlitten keinen anaphylaktischen Shock.

Später führte ich, zusammen mit Prof. *Werthemann*, die Wespengiftuntersuchungen weiter. Wir injizierten Meerschweinchen mit Wespengiftlösung, hergestellt nach *Langer*. Die Lösungen von verschiedenen Konzentrationen wurden hergestellt, indem in einem Falle die Stachel- und Giftapparate von 10 Wespen, im anderen Falle von 20 usw. bis von 50 in 1 cm^3 Ringerlösung gelöst wurden. Die Meerschweinchen reagierten in allen Fällen auf eine Einspritzung von 0,5 cm^3 der Lösungen in die freigelegte Halsvene sofort mit Schreien, heftigen Bewegungen, glasigen Augen und erschwertem, stoßartigen Atmen. Das Fell wurde struppig, Schüttelfrost war deutlich. Das Tier war benommen, aber nicht bewußtlos. Feste Kotmassen wurden ausgestoßen. Die Temperatur sank innerhalb 10 Minuten von 37,5 ° C. auf 34 ° C. Das Tier erholte sich aber sehr rasch, so daß es nach etwa 15—20 Minuten vollkommen normal aussah. Bloß die Temperatur blieb während einiger Stunden abnormal. Nach einer Stunde war sie erst auf 36,5 ° C. gestiegen. Erst nach 4—5 Stunden war sie wieder ganz normal. Nach zwei Wochen wurden die Tiere abermals mit der Wespengiftlösung injiziert. Die Reaktion war in keinem Falle stärker, in einigen Fällen sogar eher schwächer, als bei der ersten Behandlung. Aus den Versuchen, die Prof. *Werthemann* allein, und zusammen mit mir, ausführte, ist zu schließen, daß einerseits das Meerschweinchen gegenüber Wespengift offenbar wenig empfindlich und andererseits, daß die injizierte Giftmenge eines einzelnen Wespenstiches zu gering ist, um ein Meerschweinchen zu töten.

Bei der Klärung der Wirkung des Bienen- und Wespengiftes auf die Menschen sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen:

1. Das Gift besitzt eine gewisse toxische Wirkung. Den Beweis hierfür lieferte *Phisalix* dadurch, daß er minimale Letaldosen innerhalb gewisser Grenzen schwankend für Hund, Maus, Sperling und Frosch festgestellt hat. Dafür spricht ferner der Umstand, daß Forscher, wie *Langer*, *Flury*, *Phisalix* und

Arthus, eine große Ähnlichkeit mit Vipern- und Schlangengift konstatierten. *Murakami* bewies eine hämolytische, sowie eine plasmolytische Wirkung. Auch die Beobachtung, daß multiple Stiche viel öfter. als einzelne Stiche, zu beängstigenden allgemeinen Reaktionen führen, ist ein Beweis der Toxicität. *Flury* teilt mit, daß in Fällen von 500 oder mehr Stichen der tödliche Ausgang gar nicht selten ist.

2. Trotz dieser toxischen Wirkung werden nach *F. Thompson* doch nur in seltenen Fällen — in ca. 2 % aller Fälle — beängstigende Reaktionen hervorgerufen. Es muß also in allen Fällen, wo starke Reaktionen auftreten, entweder eine angeborene oder erworbene Allergie dem Gifte gegenüber, oder ein abnormaler Gesundheitszustand, infolge bestehender oder schon abgelaufener Krankheiten, vorliegen. In nur 2 von 109 Fällen der Literatur war letzteres der Fall. In allen anderen trat die abnorm starke Reaktion bei bis dahin kerngesunden Leuten auf. Es handelt sich also um eine pathologische Reaktion gegenüber dem Gifte als Ganzem oder einer seiner Komponenten;
3. ist die Lokalisation des Stiches von Wichtigkeit. Bei der Einteilung der Symptome in Gruppen sehen wir, daß die Reaktion in den Kopf- und Halsorganen besonders stark auftritt: Oedem des Gesichts und am Racheneingang, Rötung des Kopfes und Hitzegefühl am Kopfe, sowie Nasen- und Konjunctivalkatarrh. Diese Kopf- und Halsreaktionen sind besonders deutlich und gefährlich ausgeprägt bei Stichen in die Hals- und Kopfgegend;
4. spielt das Alter des Gestochenen eine Rolle. Einerseits scheinen besonders Kinder für diese Gifte empfindlich zu sein, doch trifft dies schließlich auch für die übrigen Gifte und Pharmaka zu. Andererseits zeigen ältere Leute, d. h. Leute, bei welchen man eine physiologische Sklerose der Gefäße, sowie andere Altersinvolutionserscheinungen an anderen Organen annehmen darf, ein längeres Andauern der Symptome, das man wohl nicht als eine direkte Folge der Intoxikation, sondern als eine übermäßige Beanspruchung des Organismus nach einem starken Reiz ansprechen kann.

Im Kontraste zu dieser besonderen Empfindlichkeit einer Gruppe von Menschen steht das Fehlen jeglicher Reaktion bei einer anderen Gruppe. *Langer* befragte 164 Imker über ihre Re-

aktion bei Bienenstichen. Es stellte sich heraus, daß 11 von Anfang an immer „immun" waren, d. h. sie zeigten keine Reaktion, 14 hatten während der Ausübung ihres Berufes eine „Immunität" erworben. 112 waren sehr wenig empfindlich, und bei 27 war die Empfindlichkeit genau wie am Anfang, d. h. sie reagierten immer noch normal, also: Keine Reaktion bei 25, eine herabgesetzte bei 112 und eine unveränderte, normale, lokale Reaktion bei 27. *Flury* stellte eine gleiche Untersuchung bei 2000 Imkern an und erfuhr, daß 10 % von Anfang an keine Reaktionen hatten und 13 % eine unveränderte normale. Der Rest hatte anscheinend mit der Zeit eine Reaktionslosigkeit erworben. Hier ist zu bemerken, daß, obwohl weder *Langer* noch *Flury*, von zunehmenden Reaktionen bei Imkern berichten, mir 8 solcher Fälle bekannt geworden sind. Ein schönes Beispiel für das Abnehmen der Reaktion einerseits und das Zunehmen der Reaktion andererseits sind folgende 2 Fälle: Dr. *Darin* zitiert den Fall von M. G. W., der sich während 20 sukzessiven Tagen von einer Biene stechen ließ und dadurch eine „Immunität" erreichte. Dr. *E. P.* wollte das gleiche tun, war aber nach der „Kur" stärker empfindlich, als früher. Von größter Bedeutung sind die bis jetzt spärlichen Berichte über die Desensibilisierung. *Benson* und *Semenov* zitieren einen Fall von *Braun:* Eine Frau, die eine mit jedem Bienenstich zunehmende Empfindlichkeit aufwies, wurde von *Braun* durch Injektion mit einem Bienenextrakt, den er durch Verwendung der kaudalen 3 mm des Bienenkörpers herstellte, soweit desensibilisiert, das sie auf Bienenstiche, allerdings gefangener Bienen, nur mehr sehr wenig reagierte. Er hat zuerst eine Desensibilisierung mit Pepton und Calcium versucht, aber ohne Erfolg, dann mit Adrenalin, ebenfalls mit wenig Erfolg. *Benson* und *Semenov* behandelten in gleicher Weise einen Imker, der sich wegen einer ständig zunehmenden Empfindlichkeit an sie wandte, da er in der Ausübung seines Berufes stark behindert wurde. Durch Verabfolgung steigender Dosen Bienenextraktes, hergestellt aus Bienenkörpern und Stacheln, gelang es ihnen, die Empfindlichkeit des Imkers soweit herabzusetzen, daß er auf Stiche im Gesicht kaum reagierte. Zur Zeit der Publikation ihrer Arbeit war der Mann schon mehr als ein Jahr „desensibilisert". Der Wert dieser Resultate liegt darin, daß sie:

1. einen weiteren Beweis bilden, daß es sich bei den abnormen Reaktionen auf Bienen- und Wespenstiche wohl um allergische Reaktionen handelt und

2. weisen sie auf eine erfolgreiche prophylaktische Behandlung solcher Fälle hin.

Bei Überempfindlichkeit gegenüber Wespenstichen sind solche Versuche noch nicht gemacht worden.

An dieser Stelle ist zu bemerken, daß, obwohl *Braun*, *Benson* und *Semenov* von einer „Desensibiliserung" sprechen, damit der Beweis nicht erbracht ist, daß es sich wirklich um eine Desensibilisierung durch Allergenbehandlung. Die Wirkung der wiederholten Insektenextraktinjektionen könnte ebensowohl auf Gewöhnung beruhen. Ferner sprechen andere Versuche, die ich weiter oben zitierte, auch wieder gegen den allergischen Charakter solcher pathologischen Reaktionen (negatives Ergebnis von Tierversuchen zur Erzeugung eines anaphylaktischen Shockes *(Werthemann)*, ferner negatives Ergebnis bei Versuch, Immunserum zu erhalten *(Flury)*. Insbesondere darf aber nicht außer Acht gelassen werden, daß das Bienen- bezw. Wespengift große Ähnlichkeit mit dem Schlangengift hat und als solches bei allen Tierarten und auch beim Menschen seine primäre toxische Wirkung — freilich von Fall zu Fall schwankend — zu entfalten vermag. Also man bekommt den Eindruck, daß bei der Bienen- bezw. Wespengiftwirkung zwei bedeutende Faktoren vorhanden sind: einerseits der toxische, andererseits der allergische. Der toxische Faktor schwankt infolge Menge und Wirkungsstärke des Giftes, sowohl wie Lokalisation des Stiches, Alters und Gesundheitszustandes des Gestochenen. Der allergische Faktor schwankt mit dem gestochenen Individuum. Ist die toxische oder die allergische Wirkung sehr stark, kann der Tod eintreten.

Schließlich ist noch ein Wort zu sagen über die benigne oder therapeutische Wirkung von Bienengift. Schon im Jahre 1888 berichtete *Těrc* über die Ergebnisse einer 7 jährigen Anwendung des Bienengiftes als Heilmittel. Er fand, daß er rheumatische Fälle erfolgreich mit Bienengift behandeln konnte. Er beobachtete, daß Rheumatiker sehr refraktär gegenüber Bienengift, und daß Imker sehr refraktär gegenüber Rheumatismus sind. Zusammen mit *Keiter* konnte er über 2000 erfolgreich behandelte Fälle von Rheumatismus berichten. *Langer* hat verdünnte Bienengiftlösungen therapeutisch auch in dieser Weise angewandt und bestätigte so die Ergebnisse von *Těrc* und *Keiter*. *Roch* hat auch mit Erfolg Rheumatiker auf diese Weise behandelt. Über eine weitere Anwendung des Bienengiftes berichtet *Nowotney*. Er injizierte Bienengift

in Form von Immenin als Anreiz zu Granulationsgewebsbildung mit Erfolg. Besonders bei der Behandlung von chronischen, entzündlichen, sonst unheilbaren Infiltraten, wie bei Amputationsstumpf-Infiltrationen, hatte er großen Erfolg.

Therapie.

Über die Therapie läßt sich wenig sagen. Sie ist rein symptomatisch. Die lokale Behandlung der Einstichstelle mit Ammoniak und anderen Mitteln — ein Autor beschreibt sogar die Anwendung von Zigarrenasche, wie sie im Volke geübt wird — scheint wenig Erfolg zu haben. Genau so erfolglos scheint die Entfernung des Stachels in Fällen von Bienstichen zu sein. Eine unvorsichtige Entfernung des Stachels kann den Fall weit mehr verschlimmern. Wie oben erwähnt wurde, wird beim Zurückbleiben des Bienenstachels im gestochenen Körper sehr oft auch die Giftblase vom Insekt gerissen. So kann es vorkommen, daß bei einem unvorsichtigen Versuche, den Stachel zu entfernen, auf die Blase gedrückt wird, und sich deren Inhalt erst recht in die Wunde ergießt. Es empfiehlt sich daher, bei der Entfernung des Stachels zuerst dafür zu sorgen, daß die Blase vorsichtig von dem Stachel abgeschnitten wird.

Am besten läßt sich die Kreislaufstörung behandeln. Einen interessanten Beitrag zur Behandlung des durch Bienen- bezw. Wespenstiche hervorgerufenen Krankheitsbildes verdanken wir *Ackermann*. Er berichtet über die Behandlung eines Falles von Wespenstich in die Zunge durch intravenöse Kalkzufuhr. Es handelte sich um ein 18 jähriges Mädchen, das wenige Minuten nach dem Stich das ernste Bild von starker Schwellung der Zunge, Lippen und Lider, sowie einer über alle sichtbaren Körperteile (Arme, Hände, Hals und Gesicht) verbreiteten, ungemein dichtstehenden Urticaria und einer lebensgefährlichen Dyspnoe zeigte. Es wurde die Tracheotomie beschlossen. Während der Vorbereitungen zu diesem operativen Eingriffe machte man dem Mädchen eine intravenöse Injektion von 5 cm^3. Calcium Sandoz wegen der guten Wirkung bei Urticaria und angioneurotischem Oedem. Nach einigen Minuten fühlte die Patientin Erleichterung, sie konnte wieder

sprechen und besser atmen, so daß man auf die geplante Tracheotomie verzichten konnte. Dann ging die Urticaria sichtlich zurück, die Zunge zeigte sich weniger geschwollen, und nach einer halben Stunde waren alle Symptome verschwunden. Es frägt sich nun, worauf diese einschlägige Kalkwirkung beruht. Man könnte an die gefäßdichtende Wirkung des Kalks denken. Immerhin handelt es sich hier um einen einzelnen Fall, und es kann infolgedessen der Kalktherapie vorläufig kein großer Wert beigemessen werden. Auf alle Fälle darf weiteren Berichten über die Wirkung der Kalkbehandlung mit Interesse entgegengesehen werden.

Zusammenfassung.

1. Das Bienen-, resp. das Wespengift ist von Natur toxisch, jedoch ist die beim einzelnen Stich zugeführte Menge zu gering, um dem normal reagierenden menschlichen Körper gefährlich zu werden. Unter diesen Umständen erzeugt es eine vorübergehende lokale Reaktion.
2. Wird das Gift in größeren Mengen dem menschlichen Körper zugeführt, wie beim Überfall durch einen Bienenschwarm, ist die toxische Wirkung dementsprechend größer, und es entwickelt sich zur lokalen eine starke allgemeine Reaktion.
3. Manche Menschen verhalten sich diesem Gifte gegenüber allergisch und reagieren schon bei wenigen Stichen, ja, sogar bei einem einzigen Stiche, mit einer beängstigenden, selten in kurzer Zeit zum Tode führenden allgemeinen Reaktion.
4. Kinder, infolge einer allgemeinen, stärkeren Giftempfindlichkeit, und ältere Leute, wohl infolge herabgesetzter Reaktionsfähigkeit auf stärkere Reize, sind gefährdeter als Leute mittleren Alters.
5. Der Einstichort spielt insofern eine Rolle, als Stiche in die Kopf- und Halsgegend bei normal reagierenden Menschen heftigere Reaktionen verursachen, als solche in andere Körperteile (Extremitäten).
6. Die allgemeine Reaktion tritt in etwa 2 % aller Bienen- und Wespenstiche auf.

7. Tödliche Ausgänge nach vereinzelten Bienen- oder Wespenstichen sind verhältnismäßig selten. Ein eigener Fall und 5 weitere, die in den letzten Jahren in der Schweiz genau beobachtet wurden, zeigen aber, daß diesem Ereignis eine gewisse praktische Bedeutung, namentlich auch vom versicherungstechnischen Standpunkt aus, zukommt.

8. In der Regel erfolgt der Tod rasch, 15—20 Minuten nach dem Stich, unter den Erscheinungen von Atemlähmung (die sich aus der Dyspnoe entwickelt), Kollaps und Benommenheit.

9. Die besondere Empfindlichkeit gegenüber Bienengift ist durch Kuren mit Bieneneiweißextraktinjektionen in einzelnen Fällen erfolgreich behandelt worden. Ob es sich hier um eine Desensibilisierung oder eine Gewöhnung handelt, ist vorläufig noch unentschieden.

Literatur.

Ackermann: Schweiz. med. Wochenschr., Bd. 64 (1934), S. 1137.

Amoreux: Notice des Insectes de la France réputés vénimeux, Paris (1789).

Arntzen: Referat in der Deutschen Ztschr. f. d. ger. Med., Bd. 22 (1933), Heft 2, S. 119, zitiert von *Norsk.* Mag. f. laegevidensk, Bd. 96 (1933), S. 160.

Arthus: De l'Anaphylaxie à l'Immunité, Masson & Cie., Paris (1921).

Atkinson: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1907), S. 1148.

Behrens: Inaug.-Dissert. Würzburg (1920).

Benjamin: Indian Medico-Chirurgical Review, Bombay, Bd. 3, (1895), S. 626.

Benson und *Semenov:* Journ. of Allergy, Bd. 1 (1930), S. 105.

Berg: Münch. Med. Wochenschr., Bd. 67 (1920), S. 1204.

Beven: Lancet, Bd. 2 (1920), S. 850.

Brandt: Med. Record., New York, Bd. 16 (1879), S. 309.

Brandt und *Ratzeburg:* Medizinische Zoologie (1833), S. 198.

Braun: South African Med. Journ., Bd. 23 (1925), S. 408.

Brooks: New York State Journ. of Med., Bd. 22 (1922), S. 527.

Bühler-Steiner: Schweiz. med. Wochenschr., Bd. 64 (1934), S. 474.

Catola: Revue neurol., Bd. 35 (1928), S. 260.

Cawston: Journ. of tropic. Med., Bd. 33 (1930), S. 391.

Cazarés: Annales médico-psychologiques, Bd. 7 (1861), S. 674, zitiert von El Siglo Medico, 2. Dez. 1860.

Chapin: N. American Journ. of Homoeopath., New York, Bd. 5, (1890), S. 437.

Cooke: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1898), S. 1429.

Corresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte (1872), S. 583.

Delpech: Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale, 3e. série, Bd. 3 (1880), S. 290.

Desbrest: Journ. de Médecine, Aug. 1765, S. 153.

Drury: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1871), S. 351.

Dupuytren: Leçons orales de Clinique chir., Bd. 5 (1839), S. 84.

Fabre: Progrès méd., Bd. 20 (1904), S. 273.

Faust: Handb. d. inneren Med. von *Mohr* und *Staehelin*, Bd. 4 (1927), 2. Abt., S. 1812.

Flury: Arch f. experiment. Path. u. Pharmak., Bd. 85 (1920), S. 319.

Frew: Brit. Med. Journ., Bd. 1 (1896), S. 145.

Gibb: Canad. Med. Assoc. Journ., Bd. 19 (1928), S. 461.

Goodman: Lancet, Bd. 2 (1932), S. 708.

Hansen: Referat in Journ. of Amer. Med. Assoc., Bd. 77 (1921), S. 1613, zitiert von Ugeskrift for Laeger, Copenhagen, Bd. 83 (1921), S. 38.

Hermann: St. Petersburg, med. Wochenschr., Bd. 8 (1891), S. 188.

Hubert: Lyon méd., Bd. 138 (1926), S. 678.

Huguenin: Rev. suisse des Accidents du Travail, Bd. 21 (1927), S. 145.

Husemann: Handb. d. Toxikol., Supplementband (1867), S. 26.

Johnson: Journ. of the Amer. Med. Assoc., Bd. 99 (1932), S. 2025.

Journ. de Méd. et de Chir. pratiques, 2e. série, Bd. 30 (1895), S. 95.

Lacaillade: American. Journ. of Physiol., Bd. 105 (1933), S. 251.

Lamson: Journ. of the American Med. Association, Bd. 93 (1929), S. 1775.

Lancet: Bd. 1 (1883), S. 1059.

Langer: Arch. f. expt. Path. und Pharmakol., Bd. 38 (1897), S. 381, Arch. intern. de Pharmacol. et de Therap., Bd. 6 (1899), S. 181.

Leadman: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1889), S. 658.

Legal: Inaugur.-Dissert.. Paris, Faculté de Med., 1922.

Legiehn: Berlin. klin. Wochenschr., Bd. 26 (1889), S. 787.

Lewis, Grant and *Marvin:* Heart, Bd. 14 (1927), S. 139.

Low: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1907), S. 1113.

Mantoux: Presse méd., Bd. 36 (1928), S. 259.

Morgenroth & Carpi: Berlin. klin. Wochenschr., Bd. 43 (1906), S. 1424.

Murakami: Okayama-Igakkai-Zasshi, Bd. 40 (1928), S. 760 u. 770.

Neumann: Wien. med. Wochenschr., Bd. 54 (1904), S. 1661.
Newton: Lancet, Bd. 2 (1890), S. 268.
Nietlispach: Inaugur.-Diss., Zürich, 1925.
Nott: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1900), S. 1311.
Nowotney: Münch. med. Wochenschr., Bd. 79 (1932), S. 1159.
Parry: Lancet (1901), S. 1120.
Peabody: American Vet. Rev., New York, Bd. 22 (1898), S. 613.
Perrin und *Cuénot:* Presse méd., Bd. 40 (1932), S. 1014.
Phillips: Lancet, Bd. 2 (1879), S. 522.
Phisalix: Animaux vénimeux et Venins, Masson & Cie., Paris, Bd. 1 (1922), S. 359.
Powell: Brit. Med. Journ., Bd. 2 (1921), S. 901.
Randolph: Arch. gen. de méd., 1e. série, Bd. 17 (1828), S. 273.
Richond-Desbrus: Arch. gen. de méd., 1e. série, Bd. 15 (1827), S. 216.
Roch: Rev. méd. de la Suisse romande, Bd. 48 (1928), S. 913. — Rev. méd. de la Suisse romande, Bd. 46 (1926), S. 574
Ryle: Lancet, Bd. 1 (1932), S. 642.
Thielpape: Münch. med. Wochenschr., Bd. 81 (1934), S. 1638.
Thomas: Lancet, Bd. 2 (1893), S. 873.
Thompson, D.: Brit. Med. Journ., Bd. 1 (1869), S. 374.
Thompson, F.: Lancet (1933), S. 446.
Vormann: Münch. med. Wochenschr., Bd. 71 (1924), S. 1434.
Wagner: Monatsschr. f. Unfallheilk., Bd. 38 (1931), S. 117.
Waterhouse: Lancet, Bd. 2 (1914), S. 946.
Wegelin: Schweiz. med. Wochenschr., Bd. 63 (1933), S. 786.
Wrafter: Indian Lancet, Calcutta, Bd. 7 (1896), S. 544.